Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

ADAPTATIVE STOFFWECHSELVERÄNDERUNGEN IM ERYHTROZYTEN BEI SCHOCKZUSTÄNDEN, DIABETES MELLITUS UND HYPERTHYREOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Wilhelm Höhne

aus Massenhausen

Marburg 1978

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik Marburg

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

ADAPTATIVE STOFFWECHSELVERÄNDERUNGEN IM ERYHTROZYTEN BEI SCHOCKZUSTÄNDEN, DIABETES MELLITUS UND HYPERTHYREOSE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Wilhelm Höhne

aus Massenhausen

Marburg 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 24. 11. 1978

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Doz. Dr. med. K.-M. Goebel
Correferent: Prof. Dr. med. H. Kaffarnik

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546006_0009

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.o	Fragestellung der Arbeit	1
2.o	Einleitung	2
2.1	Erythrozytenstoffwechsel	2
2.1.1	Glykolyse	4
2.1.2	Pentose-Phosphat-Zyklus	4
2.1.3	Glutathion	5
2.1.4	Rapoport-Luebering-Zyklus	6
2.2	Stoffwechselregulation	6
2.3	Schock	7
2.3.1	Pathophysiologie des Schocks	7
2.3.1.1	Kompensationsstadium	8
2.3.1.2	Dekompensationsstadium	9
2.3.2	Kardiogener Schock	1 o
2.3.3	Hypoglykämischer Schock	1o
3.o	Methoden	11
3.1	Krankengut	11
3.1.1	Hypoglykämie	11
3.1.2	Kardiogener Schock	11
3.1.3	Postoperativer Schock	11
3.1.4	Normalpersonen	12
3.2	Bearbeitung der Proben	12
3.2.1	Gewinnung und Aufbereitung der Proben	12
3.2.2	Trennung der Eryth rozyten	12
3.2.3	Messung des pH-Wertes	13
3.2.4	Substratbestimmungen	13
3.2.4.1	ADP	14
3.2.4.2	ATP	14
3.2.4.3	2,3-DPG	15

		Seite
3.2.4.4	GSH	15
3.2.4.5	Pyruvat	16
3.2.4.6	Lactat	16
3.2.5	Statistische Auswertung	16
4.o	Ergebnisse	18
4.1	Kardiogener und postoperativer Schock	18
4.2	Hypoglykämischer Schock	23
5.o	Diskussion	27
5.1	Kardiogener und postoperativer Schock	27
5.2	Hypoglykämischer Schock	3o
5.3	Stoffwechselveränderungen durch Hormoneinfluß	32
5.3.1	Hyperthyreose	32
5.3.2	Diabetes mellitus	36
6.o	Zusammenfassung	4o
	Literaturverzeichnis	42

Fragestellung der Arbeit

Veränderungen im Stoffwechsel des Organismus beeinflussen auch den Stoffwechsel der Erythrozyten, wie verschiedene Untersucher feststellten. Insbesondere ist die Rolle des 2,3 DPG als Energiequelle und seine Rolle für die O_2-Dissoziationskurve, d.h. für die Affinität des Hämoglobins für Sauerstoff in den letzten Jahren untersucht worden und inzwischen gut bekannt.

In vivo und in vitro Untersuchungen zeigten, daß Stoffwechselveränderungen der roten Blutzelle bei verschiedenen Grundkrankheiten des Gesamtorganismus auftreten können.
Ausgehend von dem Problem erworbener Stoffwechselstörungen der Erythrozyten beschäftigen wir uns in dieser Arbeit mit folgenden Fragen:

1.o Welche Veränderungen der Substratkonzentrationen der Erythrozyten beobachten wir bei verschiedenen Schockformen
1.1 Kardiogener Schock
1.2 Postoperativer Schock
1.3 Hypoglykämischer Schock
1.4 Hyperthyreose und Diabetes mellitus
2.o Welche signifikanten Unterschiede im Substratgehalt zeigen ältere und jüngere Erythrozyten, wenn sie durch Dichtezentrifugation getrennt werden ?
3.o Eigene und fremde Untersuchungen.

2.o Einleitung

2.1 Erythrozytenstoffwechsel

Der Stoffwechsel roter Blutzellen weist gegenüber dem anderer Zellsysteme in anderen Organen einige Besonderheiten auf. Erythrozyten verlieren in ihren reifen Formen Kern, Mitochondrien und Ribosomen. Damit fehlt ihnen die Fähigkeit zur Nukleinsäure- und Proteinbiosynthese. Zitronensäurezyklus und Atmungskette liefern Zellenergie nur noch in den kernhaltigen roten Vorstufen. Als Energiequelle verfügt der Erythrozyt noch über die Glykolyse und ihre Shunts.

Im Intermediärstoffwechsel werden Glukose und Fruktose als Substrate oxidativ abgebaut.
Die verschiedenen energieliefernden Systeme, der Pentosephosphatzyklus, die Glykolyse und der Rapoport-Lübering-Zyklus sind im Erythrozyten eng miteinander gekoppelt (Abb. 1).

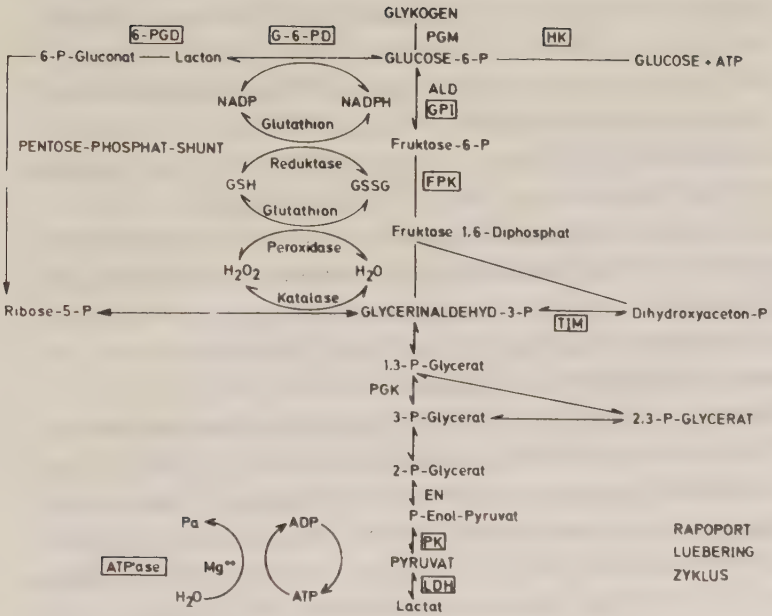


Abb. 1: Glykolyse und Pentose-Phosphat-Shunt roter Blutzellen

2.1.1 Glykolyse

Während man zunächst annahm, von den drei hämatologischen Zellreihen verstoffwechseln nur die Leukozyten die Glukose (LEPINE 1890), erkannten RONA und ARNHEIM (1913), daß Erythrozyten die Glukose verbrauchen um Energie zu gewinnen. Man weiß heute, daß die Glykolyse die einzige Energiequelle der reifen roten Blutzelle darstellt. Die Glukose wird in mehreren enzymatisch gesteuerten Reaktionsschritten zu Pyruvat und Lactat abgebaut.
Die Energieausbeute dieser Substratkettenphosphorylierung beträgt nur 2 Mol ATP pro Mol verbrauchter Glukose und ist damit gegenüber der Energieausbeute kernhaltiger Zellen, mit der Möglichkeit der oxydativen Decarboxylierung, nur sehr gering. Verglichen mit anderen kernhaltigen Zellen beträgt sie nur ca. 5 %.
Allerdings gewährleisten Querverbindungen zwischen Glykolyse (Embden-Meyerhof-Weg) und anderen Nebenwegen, daß der Erythrozyt rasch ein energetisches Potential aufbauen kann. Diese Nebenwege sind so mit dem Embden-Meyerhof-Weg verbunden, daß Coenzyme, Schlüsselenzyme (G-6-PDH, 2,3 DPG-Mutase) und Metabolite (F-6-P) gemeinsam wechselseitig verwendet werden können.

2.1.2 Pentose-Phosphat-Zyklus

Die in freier Form im Blut zirkulierende Glukose wird vom Erythrozyten per diffusionem oder mittels aktivem Membrantransport aufgenommen und in einem ersten Reaktionsschritt zu Glukose-6-Phosphat (G-6-P) phosphoryliert. Diesem ersten Glukoseabbauvorgang folgt die Einschleusung in den Embden-Meyerhof-Weg.

Sie kann auch als Substrat durch die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase direkt im Pentose-Phosphat-Zyklus katalysiert werden. Die Aufdeckung dieses Zyklus ging auf eine Reihe klassischer Unter-

suchungen WARBURGS und Mitarbeitern über die "Sauerstoffzehrung roter Blutzellen" (193O-1935) zurück, in denen beschrieben wurde, daß Methylenblau den Glukoseverbrauch des Erythrozyten erheblich steigert, und daß der Verbrauch von Glukose in den Erythrozyten auch über einen Weg oxydativer Energiegewinnung führt
Als WARBURG dann das von ihm "Zwischenferment" genannte Enzym G-6-PD und dessen Coferment NADP darstellte (1931, 1935), wies er damit den Weg zu einem ubiquitären Energiekreislauf, dem Pentose-Phosphat-Weg (HMPS).
Im Gegensatz zu anderen kernhaltigen Zellen des lebenden Organismus fällt im HMPS der Erythrozyten Ribosephosphat als Energielieferant zur Nukleotidsynthese aus. Vielmehr tritt hier die Funktion des HMPS als "NADPH-Generator" in den Vordergrund. Das bedeutet für die Lebensfähigkeit der roten Blutzelle, daß mit der Erhaltung der SH-Gruppen die Zelle vor Oxydation z.B. durch Medikamente geschützt wird.
Das im Zyklus entstehende Ribose-5-Phosphat wird in die Glykolyse eingeschleust und über verschiedene Stoffwechselwege weiter abgebaut.

2.1.3 Glutathion

Durch Glutathion wird die Membran und bestimmte Proteinanteile des Hämoglobinmoleküls vor oxidierenden Einflüssen toxischer Stoffe im Serum geschützt. Dadurch wird eine Hämolyse verhindert und die Funktion der sulphhydrylgruppentragenden Enzyme erhalten.
Kleinere Mengen von H_2O_2 werden entweder durch Glutathion-SH direkt abgebaut oder die Elimination wird von der Glutathion-SH-Peroxydase und dem Metabolit GSH gemeinsam übernommen.

2.1.4 Rapoport-Luebering-Zyklus

Dieser in anderen Zellsystemen nur in geringem Umfang verfügbare Enzym-Substrat-Zyklus ist für den Erythrozyten besonders typisch. Seine Aufgabe besteht darin, ausreichende Konzentrationen energiereicher Phosphate, ATP und 2,3-DPG, bereitzustellen. Durch hohe 2,3-DPG-Konzentrationen speichert der Erythrozyt des Menschen seine Energiereserven.
Verschiedene Untersuchungen zeigten darüberhinaus, daß 2,3-DPG auch einen wichtigen Einfluß auf die Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins unter verschiedenen Bedingungen hat.

2.2 Stoffwechselregulation

Im Erythrozyten fehlen die prinzipiellen Möglichkeiten der Enzyminduktion und -repression, die in kernhaltigen Zellen noch eine bedeutende Rolle spielen. Die Umsatzgröße der einzelnen Abbauwege der Glukose hängt deshalb vor allen Dingen von der Menge und der katalytischen Aktivität der vorhandenen Enzymproteine ab, die wiederum von extrazellulären Einflüssen wie z.B. Hormonen beeinflußt werden können. Glukose wird am Anfang der Glykolyse durch die Hexokinase enzymatisch katalysiert. Diese Reaktion im Embden-Meyerhof-Stoffwechsel ist irreversibel. Nur in einer Richtung laufen außerdem ab: Die Phosphofruktokinase (PFK)- und die Pyruvatkinase (PK)-Reaktionen. Dabei nimmt der erste Schritt, die HK-Reaktion, für den gesamten Durchsatz des anaeroben Glukoseabbaus als Schrittmacherenzym eine Schlüsselfunktion ein.

Diese Regulation unterliegt aber nicht einer "Ein-Punkt-Kontrolle", sondern sie erfolgt zusammen mit den nachfolgenden Enzymen. G-6-P wirkt nach Art der negativen Rückkopplung auf die HK zurück, so daß die Konzentration des G-6-P-Substrat verbrauchenden

Schrittes für die Stoffwechselregulation der roten Blutzelle von Bedeutung ist. Es entsteht ein Substratstau, wenn die folgende PFK-Reaktion gehemmt wird. Da diese Reaktion ebenso wie die HK-Reaktion ATP-abhängig ist, bestimmt die Menge des vorhandenen ATP s die katalytische Aktivität dieses PFK-Schrittes.
Der dritte irreversibele Schritt im Verlauf des Glukoseabbaus ist die Pyruvat-Kinase (PK)-Reaktion, bei der ATP gewonnen wird.
Der Rapoport-Lübering-Zyklus läuft autoregulatorisch ab. Eine Erhöhung des DPG-Mutaseenzymaktivität führt zum 2,3-DPG-Anstieg, während gleichzeitig die vorgeschaltete Enzymaktivität der 2,3-DPG-Phosphatase reduziert ist.
Nahezu 11 % der verbrauchten Glukose wird im Pentose-Phosphat-Zyklus oxidiert. Hier wird G-6-P in der Dehydrogenasereaktion unter Oxidation von NADPH zu 6-P-Gluconat reduziert. Die G-6-PDH verfügt aber nur über eine begrenzte Menge seines Coenzyms NADP, so daß die hohe Aktivität der G-6-PDH nicht genutzt werden kann und hier das Coenzym zum begrenzenden Faktor wird.

2.3 Schock

2.3.1 Pathophysiologie des Schocks

Als Schock wird ein Zustand der Hämodynamik bezeichnet, der durch ein Mißverhältnis zwischen Blutbedarf und Blutangebot gekennzeichnet ist. Als Ursachen kennen wir vor allen Dingen Traumen, Blutverluste, Verbrennungen, Herzinsuffizienz, nervale, allergische und/oder toxische Noxen, die auf den Organismus einwirken können (LUTZ 1972).
Unabhängig von der Ätiologie des Schocks liegen den verschiedenen pathophysiologischen Veränderungen einige wenige einheitliche Mechanismen zugrunde.

Am Modell der schweren Hämorrhagie lassen sich diese Veränderungen gut erläutern, da diese Schockform eingehender untersucht worden ist. Wenn eine schwere Blutung auftritt, versucht der Organismus durch verschiedene Kompensationsmechanismen, die Durchblutung besonders des Herzens und des Gehirns ausreichend zu gewährleisten.

2.3.1.1 Kompensation

So wird als erstes ein kompensatorisches Stadium eingeleitet, das durch einen erhöhten Tonus des sympathischen Nervensystems erreicht wird und klinisch durch Tachykardie, Tachypnoe, Vasokonstriktion und Ausschüttung von Katecholaminen aus der Nebenniere gekennzeichnet ist. Experimentell wurde eine bis zu 5ofache Erhöhung der Adrenalin- und eine bis zu 1ofache Steigerung der Noradrenalinausschüttung nachgewiesen (AHNEFELD, BURRI et. al. 1974).
Die Vasokonstriktion betrifft zunächst den venösen Bereich wie z.B. den der Milz. Sie läßt sich schon bald auch in arteriellen Bezirken mit Alpha-adrenergen Rezeptoren wie Niere, Haut, Splanchnikusgebiet und in geringem Maß auch in der Skelettmuskulatur nachweisen. Das vorhandene restliche Herzzeitvolumen wird zugunsten des Koronar- und des Zerebralkreislaufs umverteilt. Beide Gefäßbezirke besitzen keine Alpha-Rezeptoren. Im Anfangsstadium des Schocks überwiegt also die sympathisch gesteuerte Vasokonstriktion, die zunächst auch nur die Präkapillaren betrifft. Der onkotische Druck der Plasmaproteine sorgt gegenüber dem nun erniedrigten hydrostatischen Druck intrakapillär für ein schnelles Auffüllen des intravasalen Volumens durch Gewebsflüssigkeit.

2.3.1.2 Dekompensation des Schocks

Wenn der Blutverlust anhält, reichen die Kompensationsmechanismen nicht mehr aus. Daraufhin werden in diesem nächsten Stadium schwere, letztlich durch die regionale Anoxie und Ischämie bedingte Stoffwechselveränderungen im Kapillargebiet ausgelöst.
Innerhalb kurzer Zeit tritt eine zelluläre Azidose mit Schwellung der Mitochondrien und irreversibler Schädigung der Atmungskette auf (MELA et al. 1971).
Mangelnde Sauerstoffversorgung und die dadurch bedingte Hypoxie der Zellgewebe verursachen verschiedene Schocksymptome, deren Mechanismen sich im Einzelnen nicht auftrennen lassen.

Wir beobachten folgende schrittweise Veränderungen:
Die Sauerstoffschuld der Gewebe wird durch den Mangel an Erythrozyten vergrößert. Das Herzzeitvolumen wird vermindert. Die Sauerstoffaufnahme in der Lunge wird durch Gefäßkurzschlüsse vermindert. Diese Veränderungen münden zusammen mit den Auswirkungen von Thrombozyten- und Erythrozytenaggregationen sowie Gerinnungsstörungen, die eine disseminierte intravasale Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie bewirken, in einen "Circulus vitiosus". In der Endphase tritt dann eine schwere Acidose auf. Diese vermindert die Ansprechbarkeit der präkapillären Sphinkteren für Katecholamine, während postkapillär eine Ausstrombehinderung durch eine starke Erythrozytenaggregation entsteht. Das führt zu einem Anstieg des hydrostatischen Druckes. Kleinmolekulare Plasmaanteile werden dadurch förmlich durch die Kapillarwände gepreßt, während höhermolekulare Anteile in der Gefäßbahn hängenbleiben.
Viskositätserhöhung, Blutgerinnungsveränderungen und Transmineralisationsvorgänge stören die Zellfunktionen so sehr, daß eine weitere Verschiebung von Plasmavolumen zuungunsten des Intravasalraumes hervorgerufen wird.

Wenn der Schock nicht durch geeignete therapeutische Maßnahmen erfolgreich beeinflußt werden kann, tritt der Schock in seine irreversible Phase.

2.3.2 Kardiogener Schock

Wie bei anderen Schockarten vermindert sich im kardiogenen Schock zunächst das Herzminutenvolumen. Allerdings ist hier nicht ein Blut- oder Volumenverlust verantwortlich, sondern eine verminderte Förderleistung des Herzens. Dies kann bedingt sein durch Brady- oder Tachyarrythmien, also Rythmusstörungen, wie wir sie nach Herzinfarkten beobachten. Bei kardiogenem Schock tritt regelmäßig ein erniedrigtes Herzminutenvolumen auf, häufig ist eine Tachykardie und ein erhöhter Venendruck zu beobachten.

2.3.3 Hypoglykämischer Schock

Beim hypoglykämischen oder Insulinschock kommt es durch den Abfall des Blutzuckerspiegels zu einer Minderversorgung des Gehirns mit Glukose. Da das erwachsene Gehirn fast ausschließlich auf Glukose angewiesen ist, stehen zunächst im Anfangsstadium einer Hypoglyk. die sympathikotonen Gegenregulationsmechanismen im Vordergrund. Zentralnervöse und vegetative Symptome wie Schweißausbruch, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Heißhunger, Sprachstörungen, Reflexanomalien, Krämpfe, Verwirrtheit, und psychische Symptome wie psychotische und delirante Zustände, depressive Verstimmungen bestehen nebeneinander. Bei länger anhaltender Hypoglykämie tritt ein Zustand der Bewußtlosigkeit ein, der schließlich im irreversiblen Schockzustand enden kann.

3.o Methoden

3.1 Krankengut

3.1.1 Hypoglykämie

Untersucht wurden 12 Patienten, die an rezidivierenden Ulcera ventriculi litten und bei denen aus diagnostischen Gründen nach Vagotomie eine maximale Gastrin- Histaminsekretion durch Infusion einer Insulin-Ringer-Phosphat-Lösung erzielt wurde. 3o Minuten nach der Infusion wurden die Blutproben entnommen, wenn die Blutglukosespiegel Werte zwischen 2o und 4o mg/1oo ml erreichten. Dabei betrug die Dosierung des Insulins o,1 IE kg/Std. Altinsulin.

3.1.2 Kardiogener Schock

Eine weitere Gruppe bildeten 6 Männer und 2 Frauen, die nach Herzinfarkten einen bedrohlichen Zustand entwickelten mit Abfall des Blutdruckes bei gleichzeitiger Abnahme der Amplitude, Tachycardien, flachem, leicht unterdrückbarem Puls, kalten feuchten Extremitäten, Atemnot und eingetrübter Bewußtseinslage, so daß die Diagnose eines cardiogenen Schocks gestellt werden mußte.

3.1.3 Postoperativer Schock

8 Patienten einer chirurgischen Intensivstation bildeten eine weitere Gruppe. Bei diesen zeigte die postoperative Überwachung klinische Kriterien einer beginnenden Dekompensation eines Schockes, so daß zu diesem Zeitpunkt die Blutentnahme erfolgte.

3.1.4 Normalpersonen

Normalwerte wurden durch Bestimmung von Blutproben von 12 Patienten einer medizinischen Poliklinik gewonnen, die keine Beeinflußung des Erythrozytenstoffwechsels erwarten ließen, die also insbesondere herzgesund waren und die an keinen Erkrankungen des Stoffwechsels litten.

3.2 Bearbeitung der Blutproben

3.2.1 Gewinnung und Aufbereitung der Proben

Blut wurde aus den Unterarmvenen der Patienten entnommen und mit einer ACD-Lösung vermischt.
Durch Passage dieser Mischung durch eine Baumwollsäule wurde eine Erythrozytensuspension gewonnen (BUSCH & PELZ 1966), so daß in den Zellfraktionen weniger als 1O weiße Blutzellen pro $1O^6$ roter Blutzellen enthalten waren und keine Thrombozyten mehr zu finden waren.

3.2.2 Trennung der Erythrozyten

Die Trennung der Erythrozyten nach dem Alter in eine reticulozytenreiche und eine Fraktion, die vorwiegend die älteren Erythrozyten enthielt, erfolgte durch einen auf Stractan II (ein Arabino-Galaktan-Polysaccharid, Molekulargewicht 3o.ooo und Urografin 15 %) erstellten, diskontinuierlichen Dichtegradienten. - 1o ml einer Suspension gewaschener Erythrozyten wurde im Standardmedium (1 Teil EDTA 1oo mmol, 1 Teil ACD, 3 Teile NaCl 15o mMol, pH 7,4) suspendiert und 1o min bei 1ooo x g zentrifugiert. Das Sediment wurde im gleichen Volumen mit 15 % Urografin suspendiert und anschließend das gesamte Volumen auf eine 15 % Urografin - und eine

12 % Stractan-Lösung überschichtet. Anschließend wurden die Proben im Swing-rotor SW 39 der Beckman-Ultrazentrifuge 45 min lang bei 2o.ooo x g und 4^{o} C zentrifugiert.
Nach dieser Trennung konnten schon zwei Schichten unterschieden werden. Die oberste Schicht wurde mit einer Pasteurpipette abgehebert und weiter untersucht.
1,5 ml dieser Fraktion wurden nun zusammen mit dem gleichen Volumen Ringer-Lösung auf einen diskontinuierlichen Dichtegradienten aufgetragen. Dieser wurde durch Überschichtung von SU in einer Konzentration von 25 - 29 % hergestellt.
Nach 35 Minuten Zentrifugation mit 2ooo x g bei 4^{o} C ist die Säule in zwei Fraktionen unterteilt. Die obere enthielt die retikulozytenreiche, die untere die reticulozytenarme Fraktion.
Die Dichte der Erythrozyten nimmt im Verlauf ihrer Alterung kontinuierlich zu, sodaß auf diese Weise eine Trennung in eine reticulozytenarme und eine reticulozytenreiche Probe erreicht wird.
Die Bestimmung der Substrate erfolgte nach Enteiweißung mit einer O,6 m Perchlorsäure nach Standardmethoden (HOHORST 1959, SCHRÖTER 1972, BEUTLER 1975).

3.2.3 Messung des pH-Wertes

Der pH-Wert der Proben wurde mit der Wasserstoffelektrode im arteriellen Blut gemessen.

3.2.4 Substratbestimmungen

Im Folgenden sollen die Grundprinzipien der Substratbestimmungen kurz angegeben werden.

3.2.4.1 ADP

Adenosin-5 -diphosphat wird in einer durch die Pyruvatkinase katalysierten Reaktion in Anwesenheit von Mg^{++} durch Phosphoenol-pyruyat zu ATP phosphoryliert:

$$PEP + ADP \xrightarrow[PK]{Mg^{++}} Pyruvat + ATP$$

In einer zweiten Reaktion wird das in einer stöchiometrisch äquivalenten Menge gebildete Pyruvat durch das Enzym Lactat-Dehydrogenase zu Lactat reduziert, wobei NADH zu NAD oxidiert wird.

$$Pyruvat + NADH \xrightleftharpoons{LDH} Lactat + NAD^{+}$$

Da das Gleichgewicht der Reaktionen auf der rechten Seite liegt, ist die Abnahme von NADH genau gleich der Menge von vorhandenem ADP, und somit ist die bei Hg 340 nm im Eppendorf-Photometer gemessene Abnahme der Extinktion nach Zugabe von Pyruvatkinase ein Maß für die anfänglich vorhandene Menge an ADP.

3.2.4.2 ATP

Glukose wird in der Anfangsreaktion der Glykolyse von der Hexokinase unter Verbrauch von ATP phosphoryliert:

$$Glucose + ATP \xrightarrow[Mg^{++}]{HK} Glucose\text{-}6\text{-}P + ADP$$

Gebildet wird in dieser Hexokinasereaktion Glukose-6-Phosphat, welches anschließend in einer Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenasereaktion umgesetzt wird:

$$Glucose\text{-}6\text{-}P + NADP^{+} \xrightarrow{G\text{-}6\text{-}PDH} 6\text{-}PG + NADPH + H^{+}$$

Gemessen bei Hg 340 nm, ist die Änderung der Extinktion, die durch die Reduktion von $NADP^+$ in NADPH hervorgerufen wird, in Anwesenheit eines Überschusses von Glukose das Maß für das im System befindliche ATP.

3.2.4.3 2,3-DPG

Folgende Reaktion liegt der Messung zugrunde:

$$PEP \xleftarrow{\text{Enolase}} 2\text{-}PG \xrightarrow[2,3\text{-}DPG]{\text{PGM}} 3\text{-}PG$$

Phosphoenolpyruvat wird durch eine Enolase-Reaktion in 2-Phosphoglycerat umgewandelt, so daß schließlich ein Gleichgewicht beider Reaktionspartner eingestellt ist. Bei Anwesenheit von 2,3-DPG und des Enzyms Phosphoglyceratmutase wird dieses Gleichgewicht durch Entfernen des 2-PG in der Mutase-Reaktion zur rechten Seite verlagert, so daß schließlich die Abnahme von PEP in dem Ansatz, gemessen mit dem Photometer bei 240 nm, ein Maß für die Menge von 2,3-DPG ist.

3.2.4.4 GSH

Gemessen wird hier die Intensität eines durch die Reduktion von DTNB (5,5 - Dithiobis (2-Nitrobenzoesäure)) gebildeten gelben anionischen Komplexes. Reduktionmittel ist hier GSH, das schnell verarbeitet werden muß, da es sonst durch andere Stoffe oxidiert wird. Gemessen wird im Photometer bei Einsatz eines Hg-Filters von 412 nm.

3.2.4.5 Pyruvat

In einer durch die LDH katalysierten Reaktion wird Pyruvat in Anwesenheit von NADH + H^+ zu Lactat reduziert:

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + H^+ \xleftrightarrow{\text{LDH}} \text{Lactat} + NAD^+$$

Die Abnahme von NADH in diesem System ist genau gleich der Menge des vorher vorhandenen Pyruvats und wird bei 340 nm gemessen.

3.2.4.6 Lactat

Der Messung von Lactat im optischen Versuch liegt die gleiche Reaktion zugrunde, wie sie für Pyruvat angegeben wurde. Unter physiologischen Verhältnissen, bes. bei normalen pH, liegt das Gleichgewicht der Reaktion weit auf Seiten von Lactat. In entgegengesetzter Richtung verläuft die Reaktion, wenn NAD im Überschuß vorhanden ist, der pH-Wert erhöht wird und wenn zur Entfernung von Pyruvat, das nur in sehr geringer Menge gebildet wird, Hydrazin zugesetzt wird. Unter solchen Umständen wird NAD in äquivalenter Menge zum Lactat zu NADH reduziert, was wiederum bei 340 nm optisch gemessen werden kann.

3.2.5 Statistische Auswertung

Von den einzelnen Meßwerten wurden die Mittelwerte ($\bar{x}$) nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^{n} x_i$$

x_i = Einzelwert

n = Zahl der Einzelbestimmungen

berechnet.

Die Streuung der Kollektive ($\pm$ s) errechnete sich aus der Formel

$$s = \sqrt{\frac{1}{n-1} \left(\sum x_i^2 - \bar{x}^2 - n \right)}$$

Die Signifikanz der Unterschiede in den Substratgehalten älterer und jüngerer Erythrozyten wurde nach dem Student-t-Test untersucht. Signifikanz wurde angenommen, wenn die Unterschiede in den Mittelwerten $p < 0{,}05$ ergaben.

4.o Ergebnisse (Tab. 1 - 4)

4.1 Kardiogener und postoperativer Schock

Erniedrigt im Vergleich zum Normalkollektiv waren die Werte von 2,3-DPG, ATP, ADP und GSH der älteren Zellen.
Die reticulocytenreiche Fraktionen ergaben wesentlich höhere Werte als bei den älteren Zellen ($p < o,oo1$), wenn auch im Vergleich zum Vergleichswert die prozentuale Abnahme der Substratspiegel fast gleich war. Die relative Abnahme der Werte war also in Relation zum Vergleichswert nicht unterschiedlich.
Lactat war in diesen beiden Gruppen durchweg erhöht, wenn auch die reticulozytenarme Fraktion eine etwas stärkere Zunahme aufwies. Die Werte von Pyruvat zeigten eine unterschiedliche Tendenz. Einem Anstieg von Pyruvat aller Zellen der Gruppe mit kardiogenen Schock und der älteren Zellen bei Patienten im postoperativen Schock, stand eine Abnahme des Pyruvatgehaltes der reticulozytenreichen Suspension der postop. Gruppe um 2O % gegenüber.
Bei der pH-Messung ergaben sich Werte wie bei einer Acidose ($7,14 \pm o,o4$ bzw. $7,21 \pm o,o5$).

	ATP	ADP	2,3-DPG	GSH	Pyruvat	Lactat	pH
Normalwerte (n = 12)							
A	1o,3 ± 1,2	9,5 ± o,8	38,2 ± 2,4	2o,6 ± 4,o	28,8 ± 4,2	46,4 ± 2,6	7,45
B	18,6 ± 2,4	2o,4 ± 2,8	5o,4 ± 4,o	32,2 ± 2,8	4o,4 ± 4,2	4o,1 ± 1,8	7,45

Tabelle 1: Die Substrate des Erythrozyten

Normalwerte (n = 12)

Trennung älterer Zellpopulationen (- A -) von reticulozytenreichen Fraktionen (- B -).

Mittelwerte und Standardabweichung (MW ± 2 SD), Substratwerte in µM/1o ml Erythrozyten.

		ATP	ADP	2,3-DPG	GSH	Pyruvat	Lactat	pH
Kardiogener Schock (n = 8)	A	4,4 ± o,2	3,2 ± o,3	18,4 ± 2,1	14,2 ± 2,1	36,2 ± 2,4	62,4 ± 4,2	7,14 ± o,o4
	B	8,2 ± 1,2	7,1 ± o,8	26,8 ± 2,1	2o,6 ± 2,2	48,6 ± 2,1	5o,8 ± 2,1	7,14 ± o,o4

Tabelle 2: Die Substrate des Erythrozyten

Kardiogener Schock (n = 8). Trennung älterer Zellpopulationen (- A -) von reticulozytenreichen Fraktionen (- B -).

Mittelwerte und Standardabweichung (MW ± 2 SD), Substratwerte in µM/1O ml Erythrozyten.

		ATP	ADP	2,3-DPG	GSH	Pyruvat	Lactat	pH
Postoperativer Schock (n = 8)	A	5,8 ± 1,2	4,5 ± 1,2	16,4 ± 3,1	16,2 ± 1,2	34,2 ± 1,8	6o,2 ± 2,4	7,21 ± o,o5
	B	8,9 ± o,8	8,4 ± 1,2	28,2 ± 2,1	22,4 ± 2,4	32,4 ± 1,4	5o,4 ± 2,2	7,21 ± o,o5

Tabelle 3: Die Substrate des Erythrozyten.

Postoperativer Schock (n = 8). Trennung älterer Zellpopulationen (- A -) von reticulozytenreichen Fraktionen (- B -).

Mittelwerte und Standardabweichung (MW ± 2 SD), Substratwerte in µM/1O ml Eryhtrozyten

		ATP	ADP	2,3-DPG	GSH	Pyruvat	Lactat	pH
Hypoglykämischer Schock (n = 12)	A	8,8 ± 1,8	7,4 ± 2,1	54,2 ± 2,2	2o,o ± 1,8	38,6 ± 2,1	4o,4 ± 2,2	7,58 ± o,o3
	B	14,2 ± 2,4	12,2 ± 1,8	58,2 ± 4,6	3o,4 ± 2,1	62,2 ± 2,8	38,6 ± 2,1	7,58 ± o,o3

Tabelle 4: Die Substrate des Erythrozyten.

Hypoglykämischer Schock (n = 12). Trennung älterer Zellpopulationen (- A -) von reticulozytenreichen Fraktionen (- B -).

Mittelwerte und Standardabweichung (MW ± 2 SD), Substratwerte in µM/1O ml Erythrozyten.

4.2 Hypoglykämischer Schock

Im Gegensatz zu obigen Werten ergaben sich hier andere Relationen. Ebenfalls erniedrigt erwiesen sich die Werte von ATP, ADP; die GSH-Konzentration lag an der unteren Grenze der Norm; Lactat war ebenfalls erniedrigt, Pyruvat stark erhöht. Ebenfalls erhöht war die Konzentration des 2,3-DPG im Erythrozyten.
Die pH-Messung ergab Werte wie bei einer Alkalose ($7,58 \pm 0,03$). Bei allen Messungen zwischen reticulocytenreichen Fraktionen und den Suspensionen, die die älteren Blutzellen enthielten, ergaben sich hochsignifikante Unterschiede zwischen alten und neuen Zellfraktionen ($p < 0,001$), ausgenommen der Werte für Pyruvat bei Patienten im postoperativen Schock ($p < 0,05$), und für 2,3-DPG und Lactat bei Patienten im hypoglykämischen Schock ($p < 0,01$). Die prozentualen Relationen der Meßwerte zu den jeweiligen Ausgangswerten (= 100 %) zeigen die folgenden Histogramme (Abb. 2 - 7):

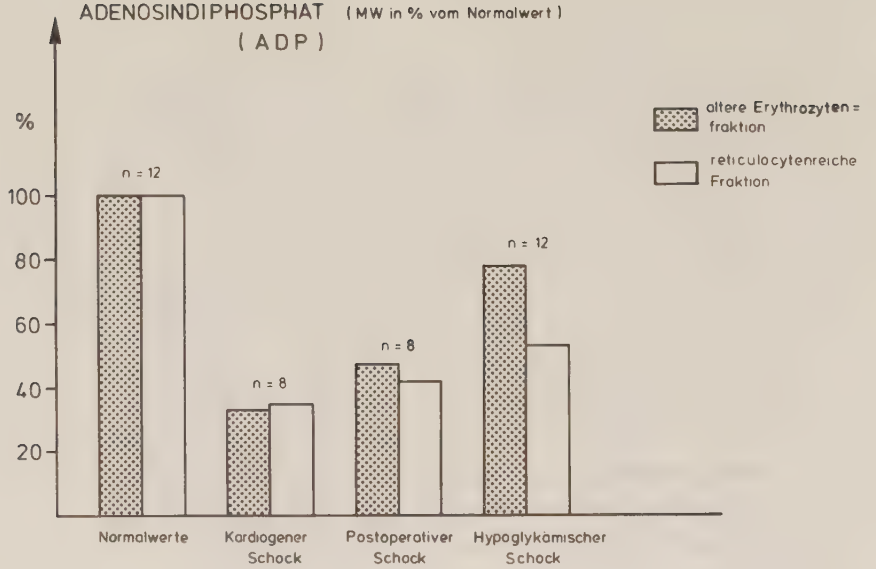
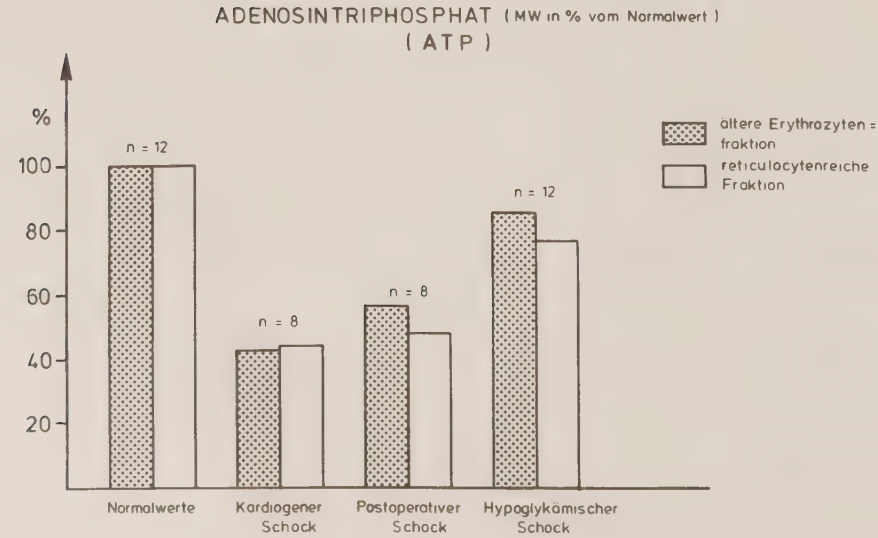


Abb. 2: ADP

Abb. 3: ATP



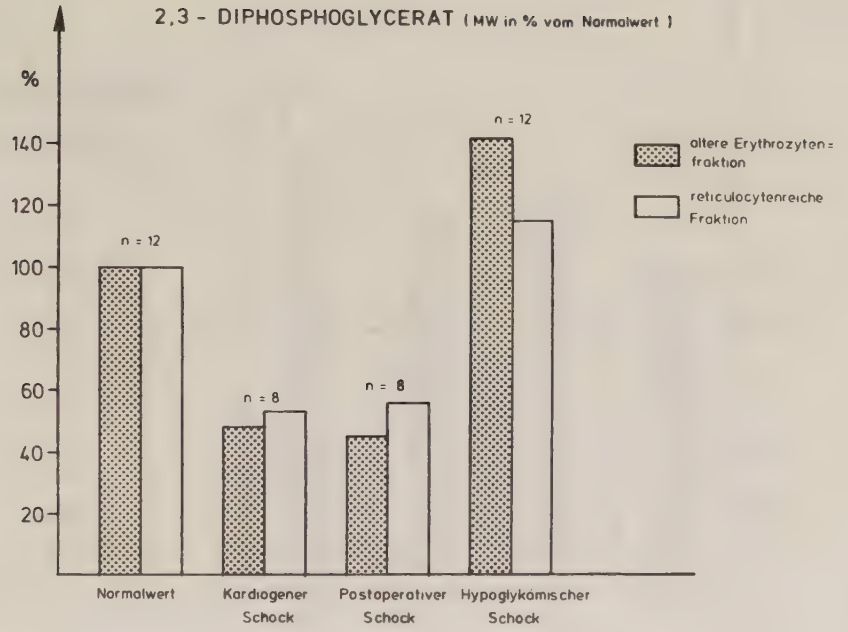
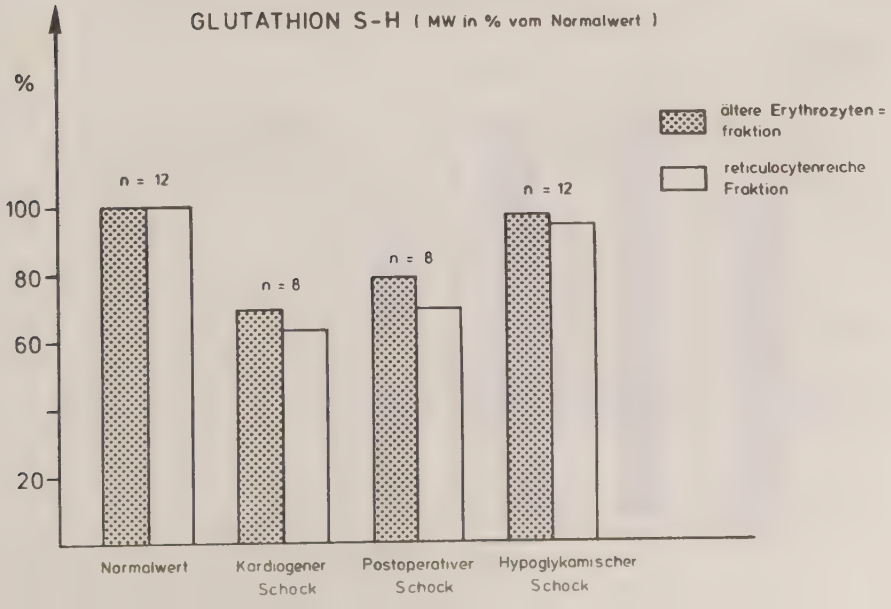


Abb. 4: 2,3-DPG

Abb. 5: Glutathion



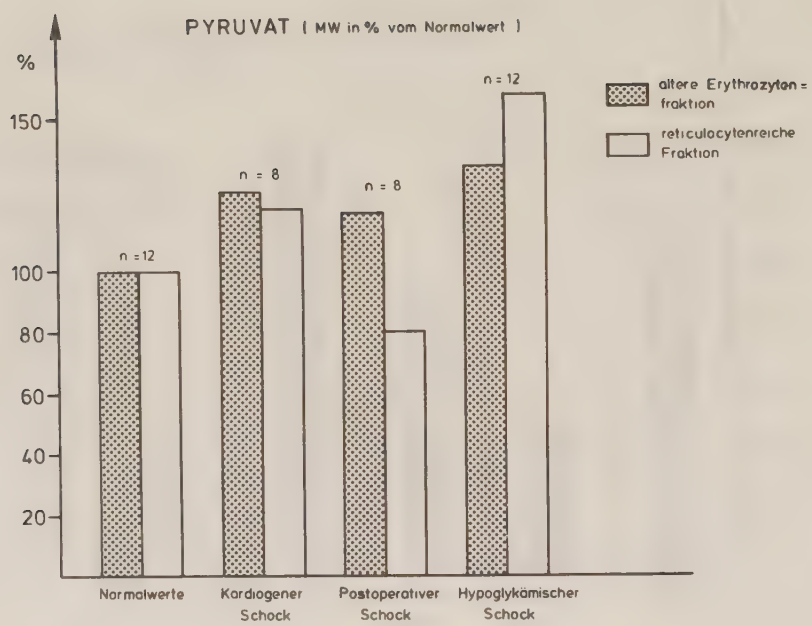
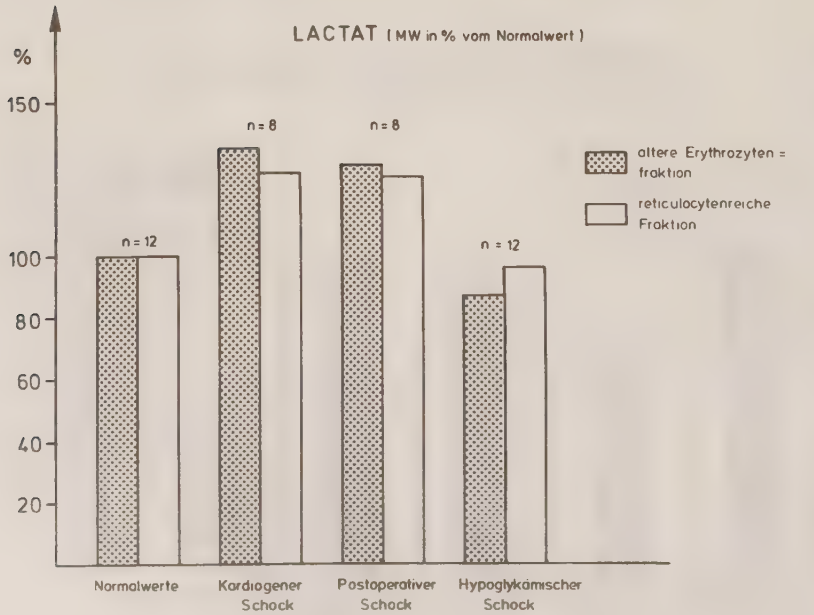


Abb. 6: Pyruvat

Abb. 7: Lactat



5.o Diskussion

Der Erythrozyt nimmt als Mittler des Sauerstofftransports zwischen der Lungenstrombahn und den peripheren Geweben am allgemeinen Stoffwechsel des Organismus teil. Er unterliegt somit auch den Einflüssen bei veränderten äußeren und inneren Bedingungen, wie sie sich z.B. im Schock ergeben.
Außerdem stellt er ein jederzeit gut und einfach erreichbares Medium dar, an dem sich Untersuchungen leicht durchführen lassen, die zur Klärung von diagnostischen Fragen wichtig sind.
Nachgewiesen sind Wirkungen von Hormonen wie Thyroxin, Insulin u.a., von chemischen Reagenzien wie z.B. Primaquin, Ascorbinsäure, Methylenblau WARBURG (193o) und von schweren metabolischen Krisen wie der Urämie (YAWATA & JACOB, 1975) auf den Stoffwechsel des Erythrozyten.

5.1 Kardiogener und postoperativer Schock

Wir beobachteten einen Abfall der energiereichen Phosphate im Erythrozyten. Dies ist in Übereinstimmung mit Ergebnissen, die in der Literatur angegeben werden (CHILLAR et al. 1971).
Diese Autoren fanden 12 Std. nach Schockbeginn bei metab. Acidose erniedrigte 2,3-DPG-Werte. Insbesondere sinkt auch der ATP-Spiegel im Verlauf des Schocks, wobei eine Abhängigkeit vom pH-Wert bestritten wurde (CHILLAR et al. 1971), so daß weniger energiereiche Phosphate für die beiden Eingangsreaktionen der Glykolyse vorhanden sind. Insgesamt wird also dadurch der Abbau der Glukose verringert. Parallel dazu sinken die 2,3-DPG-Spiegel ab.
Bei Patienten mit Herzinfarkten fanden BASSAND et al. 1975 bei Untersuchungen an 118 Patienten eine signifikante Steigerung des 2,3-DPGs im Verlauf von Tagen und Wochen nach Eintreten des Geschehens, wobei der stärkste Anstieg bei Infarkten mit tödlichem

Ausgang zu sehen war.
Im weiteren Verlauf eines Herzinfarktes ist eine Steigerung der organischen Phosphate, bedingt durch eine andauernde Hypoxie, durchaus denkbar, wie zum Beispiel in einer Studie bei Patienten mit chronischen, aber nichtzyanotischen Herzerkrankungen festgestellt wurde (WOODSON et al., 197o).
Im haemorrhagischen Schock fanden LECOMPTE et al. (1975) zwar einen Anstieg von 2,3-DPG, der nicht signifikant war, ATP dagegen war erhöht und bestätigten in diesem Punkt die Ergebnisse dieser Arbeit.
Daß 2,3-DPG als Reserve für energiereiche Phosphate gedeutet wird, ist schon erwähnt worden. Es kann deshalb auch angenommen werden, daß der Abfall dieses Substrates im Schock auf diesen Mechanismus zurückzuführen ist, zumal die Lactat und Pyruvat-Werte weiter ansteigen.
Interessant ist der große Unterschied zwischen älteren und jüngeren Zellen im Substratgehalt, was Ergebnisse anderer Autoren bestätigt. Linear zum Alter und zur Reticulozytenzahl war der Abfall von G-6-PDH und PK-Aktivität bei Messungen zur Erprobung einer Methode zur Auftrennung von Erythrozytensuspensionen nach ihrem Alter durch einen diskontinuierlichen Dichtegradienten (CORASH, 1974).
Erhöhte Enzymaktivitäten (HK, G-6-PDH, PK) und erhöhte Substratwerte (2,3-DPG, ATP) wurden von SCHRÖTER (1972) bei Messungen an reticulozytenreichen Blutproben gefunden.
In unserer Arbeit ist zwar die prozentuale Abweichung vom Normalwert nicht sehr groß, doch scheint der jüngere Erythrozyt mit seinem höheren Gehalt an Enzymen und Substraten für Änderungen in den Umgebungsbedingungen besser gerüstet zu sein. Zu denken ist bei diesen Unterschieden in den beiden Zellfraktionen, ob der starke Abfall von Substraten bei älteren Zellen nicht zu einer verminderten osmotischen Resistenz und zu einer Neigung zur Hämolyse führen

könnte, wie sie z.B. bei Enzymdefekten und beim Zieve-Syndrom nachzuweisen ist (GOEBEL et al., 1977).
2,3-DPG hat aber nicht nur eine Bedeutung als "Reserve-ATP", sondern spielt auch eine wichtige Rolle für die Sauerstoffaffinität des Erythrocyten. Eine Verminderung des Substrates hat eine Linksverschiebung der O_2-Sättigungskurve zur Folge, was eine Verringerung der im Schockzustand sowieso schon gestörten Sauerstoffversorgung zur Folge hat und so die metabolische Situation noch weiter verschlechtert. Ebenfalls ungünstig wirkt sich das Ansteigen des Lactat-Spiegels im Erythrozyten aus: Ein Sinken des intraerythrocytären pHs, der schon normalerweise um o,2 Einheiten unter dem pH des Serums liegt, führt zu einer Ansäuerung der Blutzelle, und der Erythrozyt trägt durch Abdiffundieren der Säuren nach außen in den Extrazellulärraum zur allgemeinen Acidose bei.
Die Änderung des Ery.-pH hat aber auch zur Folge, daß die durch das Sinken des 2,3-DPG-Spiegels hervorgerufenen Veränderungen in der Sauerstoffbindungsfähigkeit des Hämoglobins z.T. aufgehoben und kompensiert wird. Andererseits kann der sinkende pH-Wert einen Einfluß auf die Glykolyse-Enzyme haben. Bekannt ist z.B. die Abhängigkeit der PFK von der H^+-Konzentration. Durch Sinken des pHs im Schock, kann dieses Enzym gehemmt werden und damit die Glykolyse unterhalb der PFK-Reaktion.

Erniedrigt bei Patienten im kardiogenem und im postoperativem Schock sind ebenfalls die GSH-Spiegel. Ob dies durch einen vermehrten Anfall von oxidierenden Substanzen oder durch eine verminderte Synthese, z.B. durch Hemmung der GR zustande kommt, ist nicht klar.

Auch hier ist wiederum der Abfall des GSH im jüngeren Erythrocyten wesentlich geringer als in der älteren Zelle, und er erreicht

die Normalwerte der älteren Zellsuspension, so daß die jüngere Zelle sehr viel besser gegen oxidativen Einflüssen gegenüber den SH-tragenden Enzymen (GR, HK und G-6-PDH) geschützt zu sein scheint.

5.2 Hypoglykämischer Schock

Ganz andere Verhältnisse ergeben sich bei Betrachtung der Werte des hypoglykämischen Schocks mit nachfolgender metabolischer Alkalose.
ATP, ADP und 2,3-DPG-Werte zeigten hier gegensätzliche Tendenzen. Durch den Anstieg von 2,3-DPG wird in Umkehrung des Bohr-Effektes die Sauerstoffversorgung der Peripherie verbessert. Obgleich der pH gestiegen ist, sind die ATP und ADP-Werte wenig vermindert, ebenso ist die GSH an der unteren Grenze der Norm. Daß das vermehrt gebildete Pyruvat nicht weiter zu Lactat reduziert wird, deutet auf eine Hemmung der Reaktion auf dieser Stufe hin, vielleicht auf Grund einer Hemmung der LDH bzw. auf Grund einer Verminderung des benötigten NADH hin. Dazu sind aber keine Angaben in der Literatur enthalten, so daß diese Frage unbeantwortet bleiben muß.

Alle erhaltenen Ergebnisse könnten auf eine Hemmung des Glukosedurchsatzes in der Glykolyse hinweisen, obwohl eigentlich bei diesem pH-Wert eine Aktivitätssteigerung der PFK-Reaktion, dem zweiten Schritt im Glukoseabbau zu erwarten wäre. Wichtiger ist als Schrittmacherenzym die HK. Diese wird aber in vitro durch höhere 2,3-DPG-Spiegel gehemmt (PONCE, 1971). Berichtet wird auch von der Hemmung der Glykolyse durch 3-5fach erhöhte 2,3-DPG-Werte (DUHM, 1974), wobei diese Verminderung des Glukoseabbaus zu 5o % auf das Sinken des pH auf Grund des nicht diffusibelen 2,3-DPG-Anions (Donnan-Effekt) zurückzuführen sei.

Dieser Effekt kann aber hier keine Rolle spielen, da der pH-Wert nicht sinkt, sondern im Gegenteil ansteigt. Die gleichen Autoren sahen aber auch eine direkte Hemmung der HK durch 2,3-DPG, was auch in dieser Arbeit von Bedeutung sein könnte. Einen gleichen Einfluß zeigten andere Untersucher (BEUTLER, 1971), die ebenfalls eine Hemmwirkung von 2,3-DPG auf HK und zusätzlich auf die PFK, Aldolase, GAPD und die PGM annahmen.

Dieser als allosterische Hemmung auf die HK gedeuteten Ergebnisse wurde aber eine Bedeutung von anderen Autoren abgesprochen (STAAL, 1973), so daß der Einfluß von 2,3-DPG auf die Enzyme weiterhin nicht sicher geklärt ist.
Ein direkter Einfluß von Insulin auf den erythrozytären Stoffwechsel wurde von KIMURA et al. (1971) angenommen, die bei Patienten mit Insulinomen vor der Operation stark erhöhte Enzymaktivitäten maßen, die 47 Tage nach der operativen Entfernung des Tumors zur Norm zurückkehrten. Ein Einfluß von Insulin auf die Glykolyse ist aber bisher nur im Muskel und Herzen gesichert (KATZEN, 1967 zit. n. KIMURA, 1971).
Eine Abnahme von 2,3-DPG um 2o % bei 2 Patienten mit Insulinomen fanden STANDL & KOLB (1973) nach eintägigem Fasten, das zu einer schweren Hypoglykämie (ca. 4o-7o mg Gluk./1oo ml) führte. Diese im Widerspruch zu unseren Ergebnissen stehenden Werte sprechen für einen anderen Mechanismus, als der evtl. direkte Insulineinfluß, der in unserer Arbeit zu einem Ansteigen von 2,3-DPG geführt haben könnte. Dieser Einfluß könnte darin liegen, daß durch eine Hypoxämie die Synthese gesteigert wird.

Daß auch im hypoglykämischen Schock ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Zellsuspensionen besteht, war nach den vorherigen Ergebnissen zu erwarten. Wieso allerdings der Pyruvat-

gehalt der reticulozytenreichen Fraktion so stark gegenüber den älteren Zellen zugenommen hat, läßt sich nicht ohne weiteres erklären und paßt zumindest nicht in das Bild der Hemmung der Glykolyse bei hypoglykämischen Zuständen, so daß die Frage offenbleiben muß, ob es tatsächlich eine Verminderung der Glykolyse gibt.

5.3 Stoffwechselveränderungen durch Hormoneinfluß

5.3.1 Hyperthyreose

Das zirkulierende Schilddrüsenhormon besteht zu mehr als 9o % aus Thyroxin (T_4) und nur zu wenigen Prozenten aus Trijodthyronin (T_3) (GEIGY 1968).
Beide Anteile zeigen eine unterschiedliche Wirksamkeit, für die wahrscheinlich nur der nicht an Plasmaproteine gebundene freie Teil verantwortlich ist.
Der freie Anteil des Thyroxins ist dabei 1omal geringer als der des T_3. Dies besitzt zwar die gleiche Wirksamkeit wie T_4, es wirkt aber schneller, und seine Halbwertszeit im Blut beträgt nur ca. 1 Tag gegenüber 6 - 8 Tagen von T_4.

Als periphere Wirkungen sind bekannt die Zunahme des Sauerstoffverbrauchs in Leber, Herz, Muskel und Leukozyten, bedingt durch die Steigerung des Stoffwechsels von Proteinen, Kohlenhydraten und Fetten. Herzfrequenz, Schlagvolumen und somit Minutenvolumen nehmen zu, der periphere Widerstand ab.
Außerdem sensibilisiert Thyroxin die Gewebe für die Wirkung der Katecholamine.
Ein Teil der Wirkungen wird durch einen direkten Einfluß des Schilddrüsenhormons auf die oxidative Phophorylierung in den kernhaltigen Zellen erklärt (MARTIUS 1958).

Seit langem ist die verminderte Sauerstoffaffinität des Blutes hyperthyreoter Patienten bekannt (BANSI, GROSCURTH 193o). In Versuchen mit Ratten konnte dieses Ergebnis später bestätigt werden (GAHLENBECK et al. 1968). Als diese Untersucher durch Fütterung von T_3 die Stoffwechselrate um 75 % anhoben, gemessen am Sauerstoffverbrauch, ergab sich eine Verminderung der Sauerstoffbindungskapazität bei Halbsättigung (P_{5o}) um 4,1 mm Hg, also eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve.
SNYDER et al. zeigten 197o, (im Gegensatz zu TORRANCE 1973), daß in enzymreichen, hämoglobinfreien Hämolysaten nach Thyroxingabe die Synthese von 2,3-DPG zunahm, was auch für intakte Erythrozyten nachgewiesen wurde (SNYDER et al. 197o,2).
Daß Thyroxin die Glykolyse und den Rapoport-Luebering-Zyklus beschleunigt, wurde von der gleichen Arbeitsgruppe ein Jahr später nachgewiesen (SNYDER et al. 1971). Bereits 3o Minuten nach Zugabe von T_4 war in menschlichen Erythrozyten ein Anstieg der Glukoseutilisation und eine vermehrte Bildung von 2,3-DPG zu beobachten, die auf einen direkten Einfluß von Thyroxin auf die Phosphoglucomutase zurückgeführt wurden.

Nachdem schon BENISCH & BENISCH 1967 und CHANUTIN & CURNISH 1967 unabhängig voneinander fanden, daß mit steigender Konzentration von 2,3-DPG im Erythrozyten die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins abnimmt, wurde die Verbindung dieser Ergebnisse, daß nämlich die Verminderung der Sauerstoffaffinität nach Schilddrüsenhormongabe auf eine Stimulation der 2,3-DPG-Synthese zurückgeführt werden kann, zunächst bei Versuchen an Ratten nicht bestätigt (DUHM et al. 1969). Erst 197o (MILLER, W.W. et al., 197o) wurde bei zwei Patienten mit Hyperthyreose und Erhöhung der 2,3-DPG-Konzentration im Erythrozyten eine Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve beschrieben.

Ebenfalls 197o wurden acht Patienten mit einer Hyperthyreose und erhöhtem 2,3-DPG-Gehalt in den Erythrozyten untersucht (MILLER, L.D. et al., 197o). Diese Autoren schlugen sogar vor, daß 2,3-DPG als Parameter für den Aktivitätsgrad der Hyperthyreose dienen sollte. MONTI (1974) aber lehnte dies ab. Er meinte, daß der 2,3-DPG-Gehalt nicht so erhöht war, wenn er auf den Hämoglobingehalt des Blutes bezogen wurde, daß sein Sinken als Gradmesser des Behandlungserfolges bei Hyperthyreose-Patienten gelten könne.

Signifikant erniedrigte Hauptketten- und Hilfsenzyme wurden in den roten Blutzellen von 12 hypothyreoten Kindern festgestellt (BUTENANDT, 1972). Nach Behandlung mit Thyroxin wurde eine Aktivitätszunahme aller untersuchten Enzyme (G-6-PDH, LDH, HK, PK, PGK, GR, GSH-P) festgestellt.
Übereinstimmend damit wurde schon 1961 von einer gegenüber einem Normalkollektiv gesteigerten G-6-PDH-Aktivität bei elf Patienten, die alle an einer Hyperthyreose litten, berichtet (PEARSON & DRUYAN 1961).
SHIMOYAMA et al. konnten eine strenge positive Korrelation ($p < o,o1$) zwischen der G-6-PDH-Aktivität der Erythrozyten und PBI und UTP (J^{132}) bei 15 Patienten mit Hyperthyreose aufzeigen (SHIMOYAMA, S. et al. 1973).
Ebenfalls bestätigt dies Untersuchungen aus dem Jahre 1967 von ROOT et al., die einen Anstieg der G-6-PDH von neun hypothyreoten Kindern unter der konsequenten Therapie mit Thyroxin sahen und eine Untersuchung von CORDONE & GANDULLIA (1964), welche bei 5 von 1o Kindern, die hypothyreot waren, erniedrigte Enzymaktivitäten des gleichen Enzyms maßen, während bei den anderen 5 Kindern ein normaler Wert nachgewiesen wurde. Diese waren zuvor schon mit Schilddrüsenhormon behandelt worden, so daß

nicht klar ist, ob diese normale Enzymaktivität auf das zuvor zugeführte Hormon zurückzuführen ist oder ob der G-6-PDH-Spiegel auch schon vorher normal gemessen wurde. Auch dies scheint möglich zu sein. PEARSON maß bei vier hypothyreoten Patienten eine normale Enzymaktivität vor Beginn einer Behandlung (PEARSON et al. 1961).
Ebenfalls normale und unveränderte G-6-PDH-Aktivitäten werden bei Stimulation der Hypophyse mit 2oo µg TRH beobachtet (VERGNES, BLUM 1973). In dieser Versuchsanordnung war allerdings bei gesunden Versuchspersonen der Anstieg des Thyroxinspiegels im Serum nicht nachzuweisen, ein Anstieg von T_3 war nur um etwa 1o % zu erreichen, so daß hier eine veränderte Enzymaktivität wohl auch nicht erwartet werden konnte. Als einziges untersuchtes Substrat war in dieser Arbeit GSH nach 2o Minuten signifikant erniedrigt.

Unterstützt und bestätigt wurde BUTENANDTS Ergebnis (1972) von einer Studie, in der frische Hämolysate von 1o Hyperthyreose-Patienten untersucht wurden (GOEBEL et al. 1975). Während die Aktivitäten von GPI, G-6-PDH, GR, HK und PFK z. T. um das Doppelte gestiegen waren, erwies sich von den untersuchten Substraten ATP, 2,3-DPG und GSH, nur die GSH-Konzentration bei fünf Patienten um 3o % erhöht.
Dies ist in Übereinstimmung mit einer in-vitro Untersuchung von 2,3-DPG, wo bei Inkubation von Hämolysaten mit Thyroxin keine Änderung des Substratspiegels festgestellt werden konnte (TORRANCE, 1973).
Beide Untersuchungen stehen somit im Widerspruch zu anderen Veröffentlichungen, die oben angeführt wurden (SNYDER et al. 197o, 197o,2., MILLER, W.W., 197o, MILLER, L.D., 197o).
Der signifikante Anstieg der Glutathion-Reductase des Erythrozyten in der Studie von GOEBEL wurde am Modell der hyperthyreoten Ratte bestätigt (MENDENEZ, 1974).

5.3.2 Diabetes Mellitus

Dem Diabetes mellitus liegt ein absoluter oder, häufiger, ein relativer Mangel an Insulin zugrunde. Dieser kann durch eine Insuffizienz der ß-Zellen des Pankreas oder auch durch ein vermehrtes Auftreten von Insulinantagonisten wie Glukagon, Wachstumshormon (STH) und Cortisol verursacht werden.

Die Symptome des Diabetes lassen sich aus dem Ausfall des Hormons mit den sich daraus ergebenen Auswirkungen erklären. Dabei sind die Wirkungen auf Leber, Muskulatur und Fettgewebe unterschiedlich.
Am wichtigsten sind die Auswirkungen auf den Fettgewebsstoffwechsel. Im Fettgewebe kommt es durch Ausfall der Hemmung der Lipolyse zu einem Anstieg der freien Fettsäuren (FFS) im Serum. Außerdem wird die Verwertung von aktivierten Essigsäuren zur Triglyceridsynthese durch die fehlende Wirkung des Insulins auf α-Glycerophosphat gehemmt.
Beides führt zur vermehrten Bildung von sauren Ketonkörpern, die die Alkalireserve des Blutes aufbrauchen und zur Acidose führen kann.
Durch die fehlende Wirkung des Insulins auf die Transportmechanismen für Glukose in der Muskulatur und auf die Glukokinase in der Leber kommt es zu einem Mangel an energielieferenden Substraten für die Glykolyse. Gleichzeitig wird die Glukoneogenese aus Proteinen gefördert und die Abgabe von Glukose aus der Leber gefördert. Daraus ergibt sich eine Steigerung des Blutzuckerspiegels, den man als einen Kompensationsversuch des Körpers auf einen relativen intrazellulären Glukosemangel erklären kann.

Das Interesse für die Stoffwechselveränderungen im Erythrozyten beim Diabetiker wurde geweckt durch die Entdeckung, daß die

Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins vor allem durch die zwei Phosphatkomponenten in der Zelle, dem 2,3-DPG und dem ATP beeinflußt wird (BENESCH 1967, CHANUTIN 1967). Diese Beobachtung gab der Hypothese von DITZEL und ROOTH (1955) neuen Auftrieb, nach der Veränderungen der Gewebssauerstoffversorgung ein wichtiger Grund für die Entwicklung der diabetischen Angiopathie sind.

Die pH-Abhängigkeit der Sauerstoffbindungskurve ist schon lange bekannt. Es kommt bei einem Anstieg der H^+-Konzentration im Blut zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve, die durch den Bohr-Effekt hervorgerufen wird. 1939 zeigten GUEST und RAPOPORT in in-vitro Versuchen, daß Acidosen die 2,3-DPG-Spiegel verringerten, was wiederum eine Verschiebung zur oxygenisierten Seite, also nach links, zur Folge hat. Auf diese Weise wird bei leichten Acidosen mit einem klinisch kaum relevanten Sinken des pH die Sauerstoffbindungskurve in einer mittleren Position zwischen Rechts- und Linksverschiebung gehalten (DITZEL 1972).

Von KANTER et al. wurden bei Diabetikern erhöhte 2,3-DPG-Werte gefunden; dies schien aber nur von dem Vorhandensein schwerer vasculärer Komplikationen abzuhängen und nicht von der Dauer des Diabetes (KANTER et al., 1975, 1977).

Der 2,3-DPG-Spiegel scheint aber nicht generell verändert zu sein. Vielmehr zeigen einige Untersuchungen, daß der Wert von der "Einstellung" des Diabetes abhängt (ALBERTI 1972, STANDL und KOLB 1973, DITZEL 1975, DITZEL und STANDL 1975, DITZEL 1976), wenn auch andere Untersucher zumindestens in der Tendenz eine Erniedrigung von 2,3-DPG bei nicht acidotischen Diabetikern annehmen (GÖBEL 1975, DITZEL und STANDL 1975).

Auch eine Hemmwirkung von 2,3-DPG auf die HK, PFK, Aldolase, GAPD und die PGM wurde beschrieben (BEUTLER 1971).

GÖBEL et al. (1975) zeigten bei Diabetikern, bei denen die Meßung des Blut-pH keine Acidose ergab, außer einer Erniedrigung von 2,3-DPG und ATP um 3o %, eine Erhöhung von HK, GPI, PK, G-6-PD, GR sowie eine verminderte Aktivität der PFK. Von LONG und CARSON (1961) wurden bei 39 Patienten mit Diabetes mellitus ebenfalls erhöhte GR-Werte festgestellt, was von ihnen auf eine geänderte Enzymaktivität zurückgeführt wurde.

Es ist bis heute noch nicht möglich, zwischen direkten und indirekten Einflüssen von Insulin auf die Enzyme des Erythrozyten zu unterscheiden. Ob der vermehrte Durchsatz von Glukose in der Glykolyse der Erythrozyten die Enzymaktivitäten steigert (FITCH und CHAIKOFF 196o) oder ob Insulin einen direkten Einfluß hat (KIMURA et al. 1971), ist noch nicht entschieden. Es scheint aber keinen Einfluß von Insulin auf 2,3-DPG zu geben, wie STANDL und KOLB durch in vitro Studien feststellten (1973).
Eine andere Möglichkeit für die gesteigerten Enzymaktivitäten wäre eine Änderung im Elektrolythaushalt des Erythrozyten. In-vitro zeigte so die GR eine signifikante Aktivitätssteigerung, wenn frische Hämolysate mit Na-Lösungen oder Kationlösungen inkubiert wurden (BEUTLER et al. 1963).
Es könnten also die festgestellten gesteigerten Enzymaktivitäten auf eine begleitende Hyperkaliämie zurückzuführen sein (LONG et al. 1961).

Mit der Erniedrigung der 2,3-DPG, die in einzelnen Untersuchungen bis zu 5o % der Normalwerte betrug, wird eine kritische Grenze für die Sauerstoffversorgung der Gewebe bei diabetischen Patienten erreicht, die durch die erwähnte Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve zustande kommt.

Diese Ergebnisse stützten also die Hypothese von DIETZEL und ROOTH, nach der eine Erniedrigung der energiereichen Phosphate zusammen mit den morphologisch erkennbaren Veränderungen der Gefäßwand, wie sie bei Patienten mit länger dauerndem und besonders bei entgleistem Diabetes zu beobachten sind, für die diabetische Mikroangiopathie verantwortlich ist.

6.o Zusammenfassung

Veränderungen im Gesamtstoffwechsel des Körpers haben auch Auswirkungen auf den Stoffwechsel des Erythrozyten. Nachgewiesen sind Veränderungen bei urämischen Zuständen, durch Hormone, chemische Substanzen und durch Schockzustände verschiedener Ätiologie.

Bei Diabetes mellitus werden neben einer Erniedrigung von ATP und 2,3-DPG, eine Erhöhung der Enzymaktivitäten von HK, G-6-PDH, GPI und GR nachgewiesen. Ein direkter Einfluß von Insulin auf die Enzyme des Erythrozyten konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

Eine Erniedrigung der 2,3-DPG-Konzentration, die bis zu 5o % geschildert wird, bedeutet eine Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve und damit eine Erschwerung der O_2-Versorgung der peripheren Gewebe. Dies könnte neben anderen Gründen eine der Ursachen für die diabetische Angiopathie sein.

Erhöhte Enzymaktivitäten werden auch bei der Hyperthyreose beschrieben. Insbesondere wird von mehreren Untersuchern ein Ansteigen der G-6-PDH-Aktivität geschildert. Aber auch andere Enzyme nehmen in ihrer Aktivität zu, wie es z.B. für die LDH, HK, PK, PGK, GR und GSH-P beschrieben wird.
Über 2,3-DPG liegen gegensätzliche Ergebnisse vor.
Viele Studien schildern erhöhte Substratspiegel, andere sprechen von normalen Werten, so daß dies durch Untersuchungen in der Zukunft zu klären sein wird.
Eigene Untersuchungen an reticulozytenreichen- und armen Zellsuspensionen bei Patienten im kardiogenem, postoperativem und hypoglykämischen Schock ergaben unterschiedliche Substratgehalte

beider Fraktionen.

In vivo zeigten die Hämolysate der Patienten im kardiogenem und postoperativem Schock im Stadium einer metabolischen Acidose z.T. stark erniedrigte Werte der energiereichen Substrate. Lactat und Pyruvat-Konzentrationen waren erhöht.
Bei Patienten im hypoglykämischen Schock, im Stadium der metabolischen Alkalose, ergaben sich im Gegensatz zum Diabetes mellitus stark erhöhte 2,3-DPG- und Pyruvat-Werte. Dagegen waren Lactat, ADP und ATP-Konzentrationen erniedrigt, GSH lag an der unteren Grenze der Norm.
Dabei ist der Unterschied im Substratgehalt der beiden Fraktionen hochsignifikant.
Es kann daraus geschlossen werden, daß die jüngeren Zellen gegenüber Veränderungen in ihren Umgebungsbedingungen über ein größeres Kompensationspotential verfügen.

Literaturverzeichnis

AHNEFELD, F.W., C. BURRI, W. DICK, M. HALMÂGYI:
Mikrozirkulation
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie
5. Band
Springer Verlag Berlin Heidelberg New York
(1974)

ALBERTI, K.G.M.M., J.H. DARLEY, P.M. EMERSON, T.D.R. HOCKADAY:
2,3-Diphoshoglycerate and Tissue Oxygenastion in Uncontrolled Diabetes Mellitus
Lancet II: (1972) 391-395

ALLISON, A.C. et G.P. BURN:
Enzyme Activity as a Function of Age in the Human Erythrocyte
Brit. J. Haemat. 1, 292-3o (1955)

BALTZER, G.:
Die klinische Bedeutung der 2,3-Diphosphoglycerat (DPG)-Konzentration in den Erythrocyten
Internist 14, 177-178 (1973)

BALTZER, G.:
Die klinische Bedeutung der 2,3-Diphosphoglycerat (DPG)-Konzentration in den Erythrocyten (2. Mitteilung)
Internist 17, 253-255 (1976)

BANSI, H., E. GROSCURTH:
Veränderungen der Sauerstoffbindungskurven des Blutes bei Stoffwechsel- und Blutkrankheiten
Z. klin. Med. 113, 56o-575 (193o)

BASSAND, J.-P., G. TOUBIN, A. MAGNIN, A. MOLNAR, P.-M. SCHMIDT, J.-P. MAURAT, P. BECHTEL, CL. PERRET:
Le 2,3-diphosphoglycérate érythrocytaire au cours de l'évolution de l'infarctus du myocarde
Schweiz. med. Wschr. 1O5, 1455-1456 (1975)

BELLINGHAM, A.J., A.J. GRIMES:
Annotation - Red Cell 2,3-Diphosphoglycerate
Brit. J. Haemat 25, 555-561 (1973)

BENESCH, R., R.E. BENESCH:
The effect of organic phosphates from human erythrocytes on the allosteric properties of hemoglobin.
Biochem. biophys. Res. Commun. 26, 162-167 (1967)

BEUTLER, E.:
2,3-Diphosphoglycerate affects Enzymes of Glucose Metabolism in Red Blood Cells.
Nature New Biology 232, 2o-21 (1971)

BEUTLER, E.:
Red cell metabolism. A manual of biochemical methods.
New York, San Francisco, London: Grune & Stratton, 1975

BITTER & BITTER: The biological basis of medicine, Vol. 3. London: Academic Press, 1969

BREWER, G.F., F.J. OELSHLEGEL, JR., L.G. MORE, N.A. NOBLE: In vivo Red Cell Glycolytic Control and DPG-ATP Levels. Ann. N.Y. Acad. Sci. 241, 513-523 (1974)

BUSCH, D., K. PELZ: Erythrocythenisolierung aus Blut mit Baumwolle. Klin. Wschr. 44, 983-984 (1966)

BUTENANDT, O.: Erythrocytic Enzyme Acitivities in Hypothyroid Children. Acta haemat. 47, 335-343 (1972)

CHANUTIN, A., CURNISH, R.R.: Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. Arch. Biochem. 121, 96-102 (1967)

CHILLAR, R.K., P. SLAWSKY, J.F. DESFORGES: Red Cell 2,3- Diphosphoglycerate and Adenosine Triphosphate in Patients with Shock. Brit. J. Haemat. 21, 183-188 (1971)

CORDONE, G., E. GANDULLIA: Regolazione delle attivitá enzymaticale cellulari mediante meccanismi ormonali. L attivitá della glucoso-fosfatodeidrogenase eritrocitaria nei bambini ipotiroidei. Minerva pediat. 16, 1473 (1964)

CORASH, L.M., S. PIOMELLI, H.CH. CHEN, C. SEAMAN, E. GROSS: Seperation of erythrocytes according to age on a simplified density gradient. Lab. Clin. Med. 84, 147-151 (1974)

DITZEL, J.: Plasma P_i and Erythrocyte 2,3-Diphosphoglycerate Concentrations of Non-Acidotic Diabetics in Various Degres of Metabolic Control. Clin. Chem. 22, 55o (1976)

DITZEL, J., E. STANDL: The Oxygen Transport System of Red Blood Cells during Ketoacidosis and Recovery Diabetologica 11, 255-26o (1975)

DITZEL, J., E. STANDL: The Problem of Tissue Oxygenation in Diabetes Mellitus. Acta Med. Scand. Suppl. 578, 59 (1975)

DITZEL, J., ROOTH, G.: The Micro-angiopathy in Diabetes Mellitus, A Concept regarding the Mechanism if its Origin. Diabetes 4, 474 (1955)

DITZEL, J.: Impaired Oxygen Release caused by Alterations of the Metabolism in the Erythrocytes in Diabetes. Lancet I (1972): 721-723

DUHM, J., B. DEUTICKE, E. GERLACH:
Beeinflußt Trijodthyronin den 2,3-Diphosphoglycerat-Gehalt von Erythrocyten ?
Naturwissenschaften 56, 329-33o (1969)

DUHM, J.:
Glykolysis in Human Erythrocytes Containing Elevated Concentrations of 2,3-P_2-Glycerate.
Biochem. Biophys. Acta 385, 68-8o (1975)

FITCH, W.M., I.L. CHAIKOFF:
Extend and pattern of adaption of enzyme activities in livers of normal rats fed diets high in glucose and fructose.
J. biol. Chem. 235, 554-557 (196o)

GAHLENBECK, H., A.M. RATHSCHLAG-SCHAEFER, H. BARTELS:
Trijodthyronine induced changes of oxygen affinity of blood.
Resp. Physiol. 6, 16-22 (1968/1969)

GAHLENBECK, H., H. BARTELS:
Veränderung der Sauerstoffbindungskurven des Blutes bei Hyperthyreosen und nach Gabe von Trijodthyronin bei Gesunden und bei Ratten.
Klin. Wschr. 46, 547-548 (1968)

DOCUMENTA GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen. 7. Auflage
Basel: J.R. Geigy A.G. Ph arma 1968

GOEBEL, K.M., GOEBEL, F.D., SCHUBOTZ, R., J. SCHNEIDER:
Red Cell Metabolic and Membrane Features in Haemolytic Anaemia of Alcoholic Liver Disease (Zieve's Syndrome).
Brit. J. Haemat 35, 573-585 (1977)

HOHORST, H.J., F.H. KREUTZ, TH. BÜCHER:
Über Metabolitgehalt und Metabolitkonzentrationen in der Leber der Ratte.
Biochem. Zeitschr. 332, 18-46 (1959)

GUEST, G.M., RAPOPORT, S.:
Role of acid-soluble phosphorus compounds in red blood cells.
Am. J. Dis. Child. 58, 1o72 (1939)

KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie
1o. Aufl.
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1977)

KANTER, Y., S.P. BESSMANN, A.N. BESSMANN:
Red Cell 2,3-Diphosphoglycerate Levels Among Diabetic Patients with and Without Vascular Complications.
Diabetes 24, 724-729 (1975)

KATZEN, H.M.: The multiple forms of mammalian hexokinase and their signifiance to the action of insulin. In Weber, G. (Ed.): Advances in Enzyme Regulation, Vol. 5. New York, Macmillan, (1967)

KIMURA, H., N. HORIUCHI, T. KITAMURA, K. MORITA: Hormonal Responce of Glycolytic Key Enzymes of Erythrocytes in Insulinoma. Metabolism 2o, 1119-1121 (1971)

KLEEBERG, U.R., H. HEIMPEL: Die Bedeutung des 2,3-Diphosphoglycerats für die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins. Dt. med. Wschr. 4o, 157o-1574 (1971)

KOSOWER, N.S., S. KEUMRYUL, E.M. KOSOWER: Glutathione. IV. Intracellular oxydation and membrane injury. Biochim. Biophys. Acta 192, 23 (1969)

LECOMPTE, F., H. ABERKANE, E. AZOULAY, M. MUFFAT-JOLY, J.J. POCIDALO: Blood Affinity for Oxygen in Experimental Hemorrhagic Shock with Metabolic Acidosis. Pflügers Arch. 359, 147-155 (1975)

LONG, W.K., P.E. CARSON:
Increased Erythrocyte Glutathione Reductase Activity in Diabetes Mellitus.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 5, 394-399 (1961)

LUTZ, H.:
Formen des Schocks.
Dt. med. Wschr. 8, 287-289 (1972)

MARTIUS, C.:
The Mechanism of Action of Thyroid Hormones.
Acta endocrin. Kbh. suppl. 38, 27-29 (1958)

MELA, L., BACALAZO, L.V. jr., L.D. MILLER: Defective oxidative metabolism of rat liver mitochondria in hemorrhagic and endotoxin shock.
Amer. J. Physiol. 22o, 571 (1971)

MENDENEZ, C.E., P. HACKER, M. SONNENFELD, R. McCONELL, R.S. RIVLIN:
Thyroid hormone control of glutathione reductase activity in rat erythrocytes and liver.
Amer. J. Physiol. 226, 148o-1483 (1974)

MILLER, L.D., H.J. SUGARMAN, W.W. MILLER, M. DELIVORIA-PAPADOPOULOS, J.F. DIACO, A.J. GOTTLIEB, F.A. OSKI:
Increased Peripheral Oxygen Delivery in Thyreotoxicosis.
Ann. Surg. 172, 1o51-1o58 (197o)

MILLER, W.W., M. DELIVORIA-PAPADOPOULOS, L. MILLER, F.A. OSKI: Oxygen Releasing Factor in Hyperthroidism. JAMA 211, 1824-1826 (197o)

MONTI, M.: Red Cell 2,3-Diphosphoglycerate in Patients With Hyperthyroidism before and after treatment Acta med. scand. 196, 263-266 (1974)

PONCE, J., ROTH, S., HARKNESS, D.R.: Kinetic studies on the inhibition of glykolytic kinases of luman erytherocytes by 2,3-diphosphoglyceric acid. Biochim. Biophys. Acta 25o, 63-74.

PEARSON, H.A., R. DRUYAN: Erythrocyte Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Activity Related to Thyroid Activity. J. Lab. & Clin. Med. 57, 343-349 (1961)

RAPOPORT, S.M.: Medizinische Biochemie. Berlin/DDR: VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1975

RONA, P., F. ARNHEIM: Beiträge zur Frage der Glykolyse. Biochem. Z. 48, 35 (1913)

RORTH, M., H.-H. PARVING, S. MUNKGAARD:
Red Cell Oxigen Affinity And 2,3-Diphosphoglycerate in Diabetes.
Lancet 1,2, 1179 (1972)

ROOT, A.W., F.A. OSKI, A.M. BONGIOVANNI, W.R. EBERLEIN:
Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in children with hypothyroidism and hypopituitarism.
J. Pediat. 7o, 369-375 (1967)

SCHRÖTER, W.: Clinical heterogenity of erythrocyte pyruvate kinase deficiency.
Helv. paediat. Acta 27, 471-488 (1972)

SHIMOYAMA, S.: Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity (G-6-PD) of the erythrocytes in hyperthyroidism.
Folia endocrin. Jap. 49, 11-16+1 (1973)
zit. n. Excepta medica 36, Sect 29, clin. chem., 2762.

STANDL, E., H.J. KOLB: 2,3-Diphosphoglycerate Fluctuations in Erythrocytes Reflecting Pronounced Blood Glucose Variation.
Diabetologica 9, 461-466 (1973)

SNYDER, L.M., W.J. REDDY:
Mechanism of Action of Thyroid Hormones on Erythrocyte 2,3-Diphosphoglyceric Acid Synthesis.
J.Clin.Invest. 49, 1993-1998 (197o/2)

SNYDER, L.M., REDDY, W.J.:
Thyroid Hormone Control of Erythrocyte 2,3-Diphosphoglyceric Acid Concentrations.
Science 169, 879-880 (1970)

SNYDER, L.M., L.L. NERI, S.K. CHUNG, P.F. MOLINARI, W.F.REDDY:
The Variation of Glucose Metabolism in Human Erythrocytes in the Presence of l-Thyroxine.
P.S.E.B.M. 138, 1-3 (1971)

SRIVASTAVA, S.K., E. BEUTLER:
The Effect of Normal Red Cell Constituents on the Activities of Red Cell Enzymes.
Arch. Biochem. Biophys. 148, 249-255 (1972)

SRIVASTAVA, S.K., E. BEUTLER:
Accurate measurement of Oxidized Glutathione Content of Human, Rabbit, and Red Blood Cells and Tissues.
Analyt. Chem. 25, 70 - 76 (1968)

STAAL, G.E.J., J.F. KOSTER, P.v.DIJCK, A.v.d.LOO:
Human leukocyte phosphofructokinase. A comparison between the leukocyte and erythrocyte phosphofructokinase.
Int.J. Biochem. 4, 74 (1973)

THOMAS, H.M., S.S. LEFRAK, H.S. IRWIN, H.W. FRITTS, P.R.B. CALDWELL: The Oxyhemoglobin Dissociation Curve in Health and Disease. Role of 2,3-Diphosphoglycerate. Amer.J.Med. 57, 331-348 (1974)

TORRANCE, J.D.: Diphosphoglycerate Mutase Assay: The Effect of Pyruvate, Lactate Dehydrogenase and Thyroid Hormone on the Assay. Clin. Chimica Acta 5o, 1o3-1o9 (1973)

VERGNES, H., C. BLUM: Effects of Thyrotropin-Releasing Hormone on the Erythrocyte and Leukocyte Enzyme Activity in Man. Enzyme 19, 272-284 (1975)

WARBURG, O., W. CHRISTIAN: Über die Aktivierung der Robinson schen Hexose-Mono-Phosphorsäure in roten Blutzellen und die Gewinnung aktivierender Fermentlösungen. Biochem. Zschr. 242, 2o6 (1931)

WARBURG, O., W. CHRISTIAN, A. GRIESE: Die Wirkungsgruppe des Co-Fermentes aus roten Blutzellen. Biochem. Zschr. 279, 143 (1935)

WARBURG, O., F. KUBOWITZ, W. CHRISTIAN:
Über die katalytische Wirkung von Methylenblau in lebenden Zellen.
Biochem. Zschr. 227, 245 (193o)

WOODSON, R.D., J.D. TORRANCE, S.D. SHAPPELL, C. LENFANT:
T he Effect of Cardiac Disease on Hemoglobin-Oxygen Binding.
J. Clin. Invest. 49, 1349-1356 (197o)

YAWATA, Y., H.S. JACOB:
Abnormal R ed Cell Met abolism in Patients With Chronic Uremia: Nature of the Defect and Its Persistence Despite Adequat e H emodialysis.
Blood 45, 231-239 (1975)

Meine akademischen Lehrer in Marburg an der Lahn waren die Damen und Herren Professoren:

Amon, Baltzer, Bode, Braasch, Buchholz, Castenholz, Daume, Dittrich, Dombrowski, Egbrink, Ehrhardt, Eißner, Eschenbach, Exner, Friederich, Gerdes, Haberich, Habermehl, Hamelmann, Hardewig, Havemann, Heene, Hensel, Hildebrandt, Hilgermann, Hort, Huch, Joseph, Kaffarnik, Kalbfleisch, Karlson, Klaus, Kleinsasser, Knauff, Koransky, Knoll, Kuni, Lange, Lauer, Lehmann, F.-G., Ludwig, Maroske, Martini, Massarat, Neurath, Oepen, I., Petry, Pohlen, Portig, Pots, Rodeck, Rohen, Schaumlöffel, Schmitz-Moormann, Siegert, Slenczka, Sodomann, Solcher, Straub, Thoenes, Turss, Uhlarik, Welge-Lüssen, Wendt, Wesemann, Willenbockel.

Lebenslauf

Am 29. Dezember 1949 wurde ich als zweites Kind des technischen Angestellten Kurt Höhne und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Bangert, in Massenhausen/Waldeck geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit in der Volksschule Massenhausen besuchte ich ab Frühjahr 1960 die Christian-Rauch-Schule in Arolsen, wo ich als Schüler des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Am 28.3.1969 legte ich am Friedrichsgymnasium in Kassel eine Zusatzprüfung im Lateinischen (Kleines Latinum) ab.
Danach begann ich am 8.4.1969 meinen Wehrdienst, den ich am 31. März 1971 nach zweijähriger Dienstzeit als Leutnant der Reserve beendete.

Im Sommersemester 1971 nahm ich an der Georg-August-Universität in Göttingen das Studium der Biologie und ab Wintersemester 1971/72 an der Philipps-Universität in Marburg das Studium der Medizin auf.
Am 19. September 1972 legte ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 12. März 1974 die ärztliche Vorprüfung ab.
Den 1. Teil der ärztlichen Prüfung legte ich am 25. März 1975, den 2. Teil am 31. März 1977 und den 3. Teil am 20. April 1978 ab.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 29. Mai 1978 erteilt.

Seit dem 1. Mai 1978 bin ich als wissenschaftlicher Angestellter im Pathologischen Institut der Philipps-Universität beschäftigt.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Doz. Dr. med. K.-M. GOEBEL für die Überlassung des Themas, die Anregungen und die Hilfe während der Arbeit sowie die Übernahme des Referates.

Herrn Prof. Dr. med. H. KAFFARNIK danke ich für die freundliche Übernahme des Correferates.

Mein Dank gilt auch allen anderen, deren Unterstützung zum Zustandekommen dieser Arbeit beitrug.